

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse  
Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse  
Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse  
Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 33 mg di lattosio (come monoidrato).

### Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 66 mg di lattosio (come monoidrato).

### Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse

Ogni compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 99 mg di lattosio (come monoidrato).

### Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse

Ogni compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 198 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

### Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse

Compresse non rivestite di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, con impresso "5" su un lato e piane sull'altro, con un diametro di circa 6 mm.

#### Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse

Compresse non rivestite di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impresso “10” su un lato e una linea di incisione sull'altro, con un diametro di circa 8 mm.  
La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

#### Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, con impresso “15” su un lato e piane sull'altro, con un diametro di circa 8,8 mm.

#### Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse

Compresse non rivestite di colore da bianco a quasi bianco, a forma di capsula, con impresso “30” su un lato e una linea di incisione sull'altro, con dimensioni di circa 15,5 x 8 mm.  
La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età.

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### Adulti

##### *Schizofrenia*

La dose di partenza raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

Aripiprazolo Zentiva è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possano trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

##### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

La dose iniziale raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 15 mg somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, in monoterapia o in associazione (vedere paragrafo 5.1). Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose più alta. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

### *Prevenzione delle ricadute di episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

Per la prevenzione delle ricadute di episodi maniacali in pazienti che sono stati in trattamento con aripiprazolo in monoterapia o in terapia combinata, continuare la terapia allo stesso dosaggio. Aggiustamenti del dosaggio giornaliero, inclusa la riduzione di dosaggio, devono essere considerati sulla base dello stato clinico del paziente.

### *Popolazione pediatrica*

#### *Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*

La dose raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando un appropriato medicinale contenente aripiprazolo) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg. Quando appropriato, i successivi incrementi posologici devono essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1).

Aripiprazolo Zentiva è efficace a dosi da 10 a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta.

L'uso di Aripiprazolo Zentiva non è raccomandato nei pazienti con schizofrenia al di sotto di 15 anni di età a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

La dose raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando un appropriato medicinale contenente aripiprazolo) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg.

La durata del trattamento deve essere la minima necessaria per il controllo dei sintomi e non deve eccedere le 12 settimane. Non è stata dimostrata una maggiore efficacia con dosi più alte della dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di reazioni avverse significative inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più elevate di 10 mg/die devono pertanto essere usate solo in casi eccezionali e sotto un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

I pazienti più giovani sono a rischio aumentato di riportare eventi avversi associati ad aripiprazolo. Perciò, Aripiprazolo Zentiva non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto di 13 anni di età (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Irritabilità associata al disturbo autistico*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### *Tic associati alla sindrome di Tourette*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

## Popolazioni particolari

### *Compromissione epatica*

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire delle raccomandazioni. In tali pazienti, il dosaggio dovrà essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I in pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, deve essere considerato un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4).

### *Sesso*

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2).

### *Stato di fumatore*

In accordo alla via metabolica di aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

### *Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni*

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

## Modo di somministrazione

Aripiprazolo Zentiva è per uso orale.

Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa ad Aripiprazolo Zentiva compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire Aripiprazolo Zentiva compresse (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'intero periodo.

### Suicidalità

L'insorgenza di comportamento suicida è inerente alla malattia psicotica e ai disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o il passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

### Malattie cardiovascolari

Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa accelerata o maligna.

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV). Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, ogni possibile fattore di rischio per la TEV deve essere identificato prima e durante il trattamento con aripiprazolo e devono essere intraprese misure di prevenzione.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.8).

### Discinesia tardiva

In studi clinici della durata di un anno o meno, durante il trattamento con aripiprazolo, ci sono state segnalazioni non comuni di discinesia correlata al trattamento. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con aripiprazolo, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento.

### Altri sintomi extrapiramidali

In studi clinici pediatrici su aripiprazolo sono stati osservati acatisia e parkinsonismo. Se in un paziente che assume aripiprazolo compaiono segni e sintomi di altri disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

### Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatinfosfochinasi, mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabbdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso l'aripiprazolo, devono essere interrotti. Crisi convulsive

Negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di crisi convulsive durante il trattamento con

aripirazolo. Quindi, l'aripirazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di disturbi convulsivi o che mostrano condizioni associate a crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

#### *Aumentata mortalità*

In tre studi clinici con aripirazolo in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer, (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, i pazienti trattati con aripirazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripirazolo è stata del 3,5 % in confronto all'1,7 % del gruppo placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse risultarono essere di natura cardiovascolare (per es., insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (per es., infezione polmonare) (vedere paragrafo 4.8).

#### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

Negli stessi studi sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (per es.: ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale (età media: 84 anni; intervallo: da 78 a 88 anni). Complessivamente in questi studi, l'1,3 % dei pazienti trattati con aripirazolo ha riportato reazioni avverse cerebrovascolari in confronto allo 0,6 % dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripirazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

L'aripirazolo non è indicato per il trattamento dei pazienti con psicosi correlata alla demenza.

### Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso aripirazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripirazolo, non sono state riportate differenze significative nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in valori anormali della glicemia in confronto al placebo. Non sono disponibili stime precise di rischio per reazioni avverse correlate ad iperglicemia in pazienti trattati con aripirazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso aripirazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

### Ipersensibilità

Con aripirazolo possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

### Guadagno ponderale

Un guadagno ponderale, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato un guadagno ponderale nei pazienti in trattamento con aripirazolo. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma dell'ipofisi. Negli studi clinici, aripirazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripirazolo ha mostrato di essere associato a guadagno ponderale dopo 4 settimane di trattamento. Il guadagno

ponderale deve essere monitorato nei pazienti adolescenti con mania bipolare. Se il guadagno ponderale è clinicamente significativo, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

#### Disfagia

Disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati al trattamento con antipsicotici, incluso aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

#### Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata o compulsiva e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti, o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi verso il gioco d'azzardo, impulsi sessuali, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Si deve tenere presente che sintomi del controllo degli impulsi possono essere associati al disturbo di base; tuttavia, in alcuni casi, è stata segnalata la cessazione degli impulsi con la riduzione della dose o la sospensione del medicinale. Se non riconosciuti, i disturbi del controllo degli impulsi possono esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti con comorbidità da Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del Disturbo Bipolare I e di ADHD, sono disponibili dati di sicurezza molto limitati sull'uso concomitante di aripiprazolo e di stimolanti; perciò, si deve prestare un'estrema cautela quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza.

#### Cadute

Aripiprazolo può causare sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, che possono indurre cadute. Si deve prestare cautela nel trattare i pazienti a più alto rischio, e si deve prendere in considerazione una dose iniziale inferiore (per es., pazienti anziani o debilitati; vedere paragrafo 4.2).

#### Lattosio

Aripiprazolo Zentiva compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

A causa del suo antagonismo sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.



Dato l'effetto primario dell'aripirazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripirazolo in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con reazioni avverse sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare cautela nel somministrare aripirazolo contemporaneamente a medicinali noti per causare il prolungamento del tratto QT o uno squilibrio elettrolitico.

#### Potenziati effetti di altri medicinali su aripirazolo

L'H<sub>2</sub>-antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripirazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante.

L'aripirazolo è metabolizzato attraverso diverse vie che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Di conseguenza, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori.

#### *Chinidina e altri inibitori del CYP2D6*

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripirazolo del 107 % mentre la C<sub>max</sub> di aripirazolo è rimasta invariata. L'AUC e la C<sub>max</sub> del deidro-aripirazolo, il metabolita attivo, sono diminuite rispettivamente del 32 % e del 47 %.

Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripirazolo e chinidina, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

#### *Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4*

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C<sub>max</sub> di aripirazolo rispettivamente del 63 % e del 37 %. L'AUC e la C<sub>max</sub> del deidro-aripirazolo sono aumentate rispettivamente del 77 % e del 43 %. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripirazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri forti inibitori del CYP3A4 con aripirazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripirazolo, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 o CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione.

Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es., diltiazem) o del CYP2D6 (per es., escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripirazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripirazolo.

#### *Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4*

A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4, e di aripirazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche della C<sub>max</sub> e dell'AUC di aripirazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68 % e del 73 %, rispetto a quando l'aripirazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda il deidro-aripirazolo, le medie geometriche della C<sub>max</sub> e dell'AUC dopo somministrazione concomitante

di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69 % e del 71 %, rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripiprazolo da solo.

La dose di aripiprazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con carbamazepina. Ci si può aspettare che la somministrazione concomitante di aripiprazolo e altri induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum* o erba di S. Giovanni) abbia gli stessi effetti e quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto alla dose raccomandata.

#### *Valproato e litio*

Quando litio o valproato sono stati, somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo e quindi non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripiprazolo..

#### Possibilità per l'aripiprazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosi di aripiprazolo di 10-30 mg/die non hanno avuto effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfano), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato un potenziale alterazione del metabolismo *in vitro* mediato dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripiprazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi.

Quando aripiprazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato, litio o lamotrigina, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi.

#### *Sindrome da serotonina*

Sono stati riportati casi di sindrome da serotonina in pazienti in trattamento con aripiprazolo, e possibili segni e sintomi di questa condizione possono verificarsi specialmente nei casi di uso concomitante con altri medicinali serotoninergici, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione di noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripiprazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripiprazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso aripiprazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria, o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

### Allattamento

Aripiprazolo/metaboliti sono escreti nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con aripiprazolo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

In base ai dati degli studi sulla tossicità riproduttiva, aripiprazolo non ha compromesso la fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Aripiprazolo altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici controllati con placebo sono state acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3 % dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

### Tabella delle reazioni avverse

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con aripiprazolo sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o successivamente all'immissione in commercio.

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso successivamente all'immissione in commercio poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica (per es., reazione anafilattica, angioedema che include lingua tumefatta, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia Prolattina ematica diminuita	Coma diabetico iperosmolare Chetoacidosi diabetica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, pensiero suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo dell'eloquio
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradycardia
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (incluse embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Singhiozzi	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Stipsi Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
<b>Patologie epatobiliari</b>			Insufficienza epatica Epatite Itterizia

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Rabdomiolisi Mialgia Rigidità
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Priapismo
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es., ipotermia, piressia) Dolore toracico Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>			Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatin fosfochinasi ematica aumentata

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

##### Adulti

*Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)*

*Schizofrenia* - in uno studio a lungo termine controllato di 52 settimane, i pazienti trattati con

aripirazolo hanno avuto un'incidenza globalmente inferiore (25,8 %) di sintomi extrapiramidali incluso parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia rispetto a quelli trattati con aloperidolo (57,3 %). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19 % per i pazienti trattati con aripirazolo e del 13,1 % per i pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8 % per i pazienti trattati con aripirazolo e del 15,1 % per i pazienti trattati con olanzapina.

*Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I* – in uno studio controllato di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 23,5 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 53,3 % nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 26,6 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 17,6 % in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 15,7 % nei pazienti trattati con placebo.

#### *Acatisia*

In studi controllati con placebo, l'incidenza dell'acatisia in pazienti con disturbo bipolare è stata del 12,1 % con aripirazolo e del 3,2 % con placebo. Nei pazienti con schizofrenia l'incidenza dell'acatisia è stata del 6,2 % con aripirazolo e del 3,0 % con placebo.

#### *Distonia*

Effetto di classe: sintomi di distonia, contrazioni anormali prolungate di gruppi muscolari, possono manifestarsi in individui sensibili durante i primi giorni di trattamento. Sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, a volte progressivi fino a tensione della gola, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione e/o protrusione della lingua. Mentre questi sintomi possono manifestarsi a bassi dosaggi, gli stessi possono manifestarsi più frequentemente e con maggiore gravità con medicinali antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e a dosaggi più alti. Rischio elevato di distonia acuta è stato osservato in pazienti maschi e gruppi di pazienti di più giovane età.

#### *Prolattina*

Negli studi clinici per le indicazioni approvate e successivamente all'immissione in commercio, con l'uso di aripirazolo si sono osservati sia un aumento che una riduzione della prolattina sierica rispetto al basale (paragrafo 5.1).

#### *Parametri di laboratorio*

Il confronto tra aripirazolo e placebo circa la proporzione di pazienti che hanno mostrato alterazioni dei parametri routinari e lipidici di laboratorio (vedere paragrafo 5.1) di potenziale significato clinico non ha mostrato differenze importanti dal punto di vista medico. Innalzamenti del CPK (creatin fosfochinasi), generalmente transitori ed asintomatici, sono stati osservati nel 3,5 % dei pazienti trattati con aripirazolo in confronto al 2,0 % dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*

In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e tipo di reazioni avverse sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni, riportate più frequentemente in adolescenti trattati con aripirazolo che non negli adulti trattati con aripirazolo (e più frequentemente rispetto al placebo):

Sonnolenza/sedazione e disturbo extrapiramidale sono stati riportati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ), e bocca secca, appetito aumentato ed ipotensione ortostatica sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Il profilo di sicurezza in uno studio clinico di estensione in aperto di 26 settimane è risultato simile a

quello osservato nello studio clinico a breve termine, controllato con placebo.

Anche il profilo di sicurezza in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo, è risultato simile eccetto che per le seguenti reazioni che sono state segnalate più frequentemente rispetto ai pazienti pediatrici trattati con placebo: peso diminuito, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) con esposizione fino a 2 anni, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica è stata nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) rispettivamente del 29,5 % e del 48,3 %.

Nella popolazione di adolescenti (13-17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo di 5-30 mg per un massimo di 72 mesi, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml), era del 25,6 % e del 45,0 %, rispettivamente.

In due studi a lungo termine con adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) e pazienti adolescenti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) era del 37,0 % e del 59,4 % rispettivamente.

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

La frequenza e il tipo di reazioni avverse negli adolescenti con Disturbo Bipolare I sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni: sonnolenza (23,0 %), disturbo extrapiramidale (18,4 %), acatisia (16,0 %), e stanchezza (11,8 %) sono state molto comuni ( $\geq 1/10$ ); dolore addominale superiore, frequenza cardiaca aumentata, peso aumentato, appetito aumentato, contrazioni muscolari e discinesia sono state comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Le seguenti reazioni avverse hanno presentato una possibile relazione con la dose; disturbo extrapiramidale (le incidenze sono state 9,1 % con 10 mg, 28,8 % con 30 mg, 1,7 % con placebo); e acatisia (le incidenze sono state 12,1 % con 10 mg, 20,3 % con 30 mg, 1,7 % con placebo).

Le modifiche medie del peso corporeo in adolescenti con Disturbo Bipolare I a 12 e 30 settimane sono state rispettivamente di 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e di 0,2 kg e 2,3 kg con placebo.

Nella popolazione pediatrica sonnolenza e affaticamento sono stati osservati più frequentemente nei pazienti con disturbo bipolare rispetto a quelli con schizofrenia.

Nella popolazione pediatrica bipolare (10-17 anni) con una esposizione fino a 30 settimane, l'incidenza di livelli bassi di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) è stata del 28,0 % e 53,3 % rispettivamente.

#### *Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi*

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, acquisti compulsivi e alimentazione incontrollata o compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, è stato identificato un

sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in monoterapia in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, osservati hanno incluso letargia, pressione arteriosa aumentata, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo da solo (con dosi fino a 195 mg) nei bambini senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali.

#### Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e sul controllo dei sintomi. Si deve prendere in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. A seguito di ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio fino a guarigione del paziente.

Carbone attivo (50 g), somministrato un'ora dopo l'aripiprazolo, ne ha diminuito la  $C_{max}$  di circa il 41 % e l'AUC di circa il 51 %, suggerendo che il carbone può essere efficace per il trattamento del sovradosaggio.

#### Emodialisi

Sebbene non siano disponibili informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che questa sia utile nel trattamento del sovradosaggio a causa dell'elevato legame dell'aripiprazolo alle proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX12

#### Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare I è mediata da una combinazione di una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici  $D_2$  e su quelli serotoninergici  $5HT_{1A}$  e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici  $5HT_{2A}$ . Aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici  $D_2$  e  $D_3$ , per quelli serotoninergici  $5HT_{1A}$  e  $5HT_{2A}$  e una moderata affinità per quelli dopaminergici  $D_4$ , per quelli serotoninergici  $5HT_{2C}$  e  $5HT_7$ , quelli alfa1- adrenergici e quelli istaminergici  $H_1$ . Aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo.

Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del  $^{11}C$ -raclopride, un ligando per i recettori  $D_2/D_3$ , al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.



## Efficacia e sicurezza clinica

### Adulti

#### *Schizofrenia*

In tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane) controllati con placebo che hanno coinvolto 1.228 pazienti adulti schizofrenici che presentavano sintomi positivi o negativi, l'aripirazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi, nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

Aripirazolo è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti adulti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aloperidolo, la proporzione dei pazienti che rispondono e che mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane è stata simile in ambedue i gruppi (aripirazolo 77 % e aloperidolo 73 %). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripirazolo (43 %) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30 %). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADRS), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti adulti stabilizzati con schizofrenia cronica, aripirazolo ha avuto una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34 % nel gruppo aripirazolo e 57 % nel gruppo placebo.

#### *Guadagno ponderale*

Negli studi clinici l'aripirazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti adulti e nel quale l'end-point primario era il guadagno ponderale, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un guadagno ponderale almeno del 7 % rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 kg per un peso medio al basale di ~ 80,5 kg) nei pazienti in trattamento con aripirazolo (n = 18, o 13 % dei pazienti valutabili), in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (n = 45, o 33 % dei pazienti valutabili).

#### *Parametri lipidici*

In una analisi combinata di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripirazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

#### *Prolattina*

I livelli di prolattina sono stati valutati in tutte le sperimentazioni di tutti i dosaggi di aripirazolo (n = 28.242). L'incidenza di iperprolattinemia o di aumentata prolattina sierica in pazienti trattati con aripirazolo (0,3%) è risultata simile a quella del placebo (0,2%). Per i pazienti che ricevevano aripirazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 42 giorni e la durata mediana era di 34 giorni.

L'incidenza di iperprolattinemia o di ridotta prolattina sierica in pazienti trattati con aripirazolo era di 0,4%, rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con placebo. Per i pazienti che ricevevano aripirazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 30 giorni e la durata mediana era di 194 giorni.

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I, con episodio maniacale o misto, aripirazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali dopo 3 settimane. Questi studi includevano pazienti con o senza sintomi psicotici e con o senza cicli rapidi.

In uno studio di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio fisso, controllato con placebo, in pazienti

affetti da Disturbo Bipolare I con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo non ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo.

In due studi di 12 settimane, in monoterapia, controllati con placebo o farmaco attivo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I, con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo a 3 settimane e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane.

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente non responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore in monoterapia, nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato, in monoterapia. .

In uno studio di 26 settimane, controllato con placebo, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, in pazienti maniacali che avevano raggiunto la remissione con aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto a placebo nel prevenire la ricaduta nella fase maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta nella depressione.

In uno studio di 52 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I con episodio maniacale o misto che avevano raggiunto la remissione prolungata (scala della classificazione delle manie giovanili –*Young Mania Rating Scale* -[YMRS] e scala della classificazione della depressione di Montgomery-Asberg –*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*- [MADRS] con punteggio totale ≤ 12) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46 % (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare e una diminuzione del rischio del 65 % (hazard ratio 0,35) sulla prevenzione delle ricadute maniacali rispetto all'associazione con placebo ma l'associazione non si è dimostrata superiore al placebo sulla prevenzione delle ricadute depressive. L'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul nel punteggio della scala Clinical Global Impression - versione bipolare (CGI-BP), che valuta la severità della Malattia (SOI; Mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore.

I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Per il braccio in trattamento in associazione i tassi di ricaduta Kaplan-Meier per qualsiasi episodio dell'umore sono stati 16 % con aripiprazolo + litio e 18 % con aripiprazolo + valproato rispetto a 45 % con placebo + litio e 19 % con placebo + valproato.

### Popolazione pediatrica

#### *Schizofrenia negli adolescenti*

In uno studio di 6 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 302 pazienti schizofrenici adolescenti (da 13 a 17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 e 17 anni, che rappresentavano il 74 % della popolazione totale arruolata, il mantenimento dell'effetto è stato osservato durante le 26 settimane dello studio clinico di estensione in aperto.

In uno studio di durata da 60 a 89 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adolescenti con schizofrenia (n = 146; età 13-17 anni), vi è stata una differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva dei sintomi psicotici tra i gruppi trattati con aripiprazolo (19,39 %) e placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 0,242-0,879) nell'intera popolazione. Nelle analisi per sottogruppi la stima puntuale dell'HR era di 0,495 per i soggetti dai 13 ai 14 anni di età rispetto a 0,454 per i soggetti che avevano un'età compresa tra 15 e 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (13-14 anni) non era accurata, rispecchiando il numero inferiore di soggetti presenti in tale gruppo (aripiprazolo, n = 29; placebo, n = 12), e l'intervallo di confidenza per questa stima (compreso tra 0,151 e 1,628) non ha consentito di trarre conclusioni sulla presenza di un effetto del trattamento. Viceversa, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, n = 69; placebo, n = 36), compreso tra 0,242 e 0,879, è stato possibile concludere a favore di un effetto del trattamento nei pazienti più anziani.

#### *Episodi maniacali in bambini e adolescenti con Disturbo Bipolare I*

Aripiprazolo è stato studiato in uno studio di 30 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 296 bambini e adolescenti (10-17 anni), che soddisfacevano i criteri DSM-IV (manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) per il Disturbo Bipolare I con episodi maniacali o misti con o senza manifestazioni psicotiche e con un punteggio Y- MRS al basale  $\geq 20$ . Tra i pazienti inclusi nell'analisi primaria di efficacia, 139 pazienti presentavano una diagnosi di comorbidità da ADHD.

Aripiprazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio Y-MRS totale rispetto al basale alla settimana 4 e alla settimana 12. In un'analisi a posteriori (*post-hoc*), il miglioramento verso il placebo è stato più pronunciato nei pazienti con associata comorbidità da ADHD rispetto al gruppo senza ADHD, in cui non c'era alcuna differenza rispetto al placebo. La prevenzione delle ricadute non è stata stabilita.

Gli eventi avversi più comuni emersi dal trattamento tra i pazienti che ricevevano 30 mg erano disturbo extrapiramidale (28,3 %), sonnolenza (27,3 %), cefalea (23,2 %), e nausea (14,1 %). Il guadagno ponderale nell'intervallo di trattamento di 30 settimane era di 2,9 kg in confronto a 0,98 kg dei pazienti trattati con placebo.

#### *Irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2)*

Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni in due studi controllati verso placebo, della durata di 8 settimane [uno a dose flessibile (2-15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5, 10 o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 2 mg al giorno, aumentato a 5 mg al giorno dopo una settimana e aumentato di 5 mg al giorno ogni settimana fino al raggiungimento del dosaggio stabilito. Più del 75 % dei pazienti avevano meno di 13 anni di età. Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia statisticamente superiore al placebo nella Lista di Controllo del Comportamento Aberrante sottoscala Irritabilità (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso aumento del peso corporeo e variazioni dei livelli di prolattina. La durata dello studio a lungo termine sulla sicurezza è stata limitata a 52 settimane. Nel gruppo di studi clinici effettuati, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/ml) e nei maschi (< 2 ng/ml) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata, rispettivamente, 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg con placebo e di 1,6 kg con aripiprazolo.

Aripiprazolo è stato studiato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine, controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione di 13-26 settimane con aripiprazolo (2-15 mg al giorno), i pazienti con una risposta stabile erano mantenuti in trattamento con aripiprazolo oppure trasferiti a placebo per altre 16 settimane. I tassi di ricaduta secondo Kaplan-Meier alla settimana 16 erano del 35 % per aripiprazolo e del 52 % per il placebo; il tasso di rischio di ricaduta nelle 16 settimane (aripiprazolo/placebo) era di 0,57 (differenza non statisticamente significativa). L'aumento medio di peso oltre la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo era di 3,2 kg, e durante la seconda fase (16 settimane) dello studio è stato osservato un ulteriore aumento medio di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, in confronto a 0,6 kg per il placebo. I sintomi extrapiramidali sono stati riportati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17 % dei pazienti, con tremore nel 6,5 % dei pazienti.

*Tic associate alla sindrome di Tourette in pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2)*

L'efficacia di aripiprazolo è stata studiata in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 99, placebo: n = 44) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane utilizzando un disegno con gruppi di trattamento a dose fissa in base al peso, per un intervallo di dosi compreso tra 5 mg/die e 20 mg/die e una dose iniziale di 2 mg. I pazienti avevano un'età compresa tra 7 e 17 anni e presentavano un punteggio medio di 30 al *Total Tic Score* (TTS, punteggio totale dei tic) della Scala Globale di Gravità dei Tic di Yale (*Yale Global Tic Severity Scale* -YGTSS-) al basale. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS tra il basale e l'8<sup>a</sup> settimana di 13,35 nel gruppo a bassa dose (5 mg o 10 mg) e di 16,94 nel gruppo a dose elevata (10 mg o 20 mg), rispetto a un miglioramento di 7,09 nel gruppo con placebo.

L'efficacia di aripiprazolo in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 32, placebo: n = 29) è stata studiata anche su un intervallo di dosi flessibili tra 2 mg/die e 20 mg/die con una dose iniziale di 2 mg, in uno studio della durata di 10 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Corea del Sud. I pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 18 anni e presentavano un punteggio medio di 29 al TTS della YGTSS al basale. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline e la 10<sup>a</sup> settimana rispetto a un miglioramento di 9,62 nel gruppo con placebo.

Considerando l'entità dell'effetto del trattamento rispetto al cospicuo effetto placebo e gli effetti non chiari sul funzionamento psicosociale, in entrambi questi studi a breve termine non è stata stabilita la rilevanza clinica dei risultati di efficacia. Non sono disponibili dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza di aripiprazolo in questo disturbo fluttuante.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente aripiprazolo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per l'informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'87 %. Un pasto ad alto contenuto di grassi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo.

## Distribuzione

L'aripirazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica una estesa distribuzione extra-vascolare. Alle concentrazioni terapeutiche aripirazolo e deidro-aripirazolo sono legati alle proteine plasmatiche in misura superiore al 99 %, principalmente all'albumina.

## Biotrasformazione

L'aripirazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili della deidrogenazione e dell'idrossilazione di aripirazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. L'aripirazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo stato stazionario (*steady state*), deidro-aripirazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40 % dell'AUC dell'aripirazolo nel plasma.

## Eliminazione

Le emivite medie di eliminazione per l'aripirazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6.

La clearance totale corporea dell'aripirazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica.

Dopo una singola dose orale di <sup>14</sup>C-aripirazolo marcato, approssimativamente il 27 % della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60 % nelle feci. Meno dell'1% dell'aripirazolo immodificato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18 % è stato ritrovato immodificato nelle feci.

## Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di aripirazolo e quella di deidro-aripirazolo nei pazienti pediatrici tra 10 e 17 anni sono risultate simili a quelle degli adulti, dopo aver corretto le differenze di peso corporeo.

## Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

### *Anziani*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripirazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti né vi è alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici.

### *Genere*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripirazolo tra uomini e donne sani né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti schizofrenici.

### *Fumo*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenza di effetti clinicamente significativi del fumo sulla farmacocinetica dell'aripirazolo.

### *Razza*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza sulla farmacocinetica dell'aripirazolo.

### *Insufficienza renale*

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani.

### *Insufficienza epatica*

Uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non ha mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla loro capacità metabolica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati di sicurezza non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Questi hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscino e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi comprese tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo stato stazionario (*steady state*) alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come conseguenza della precipitazione dei solfo coniugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmia dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo steady state dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alla massima dose proposta, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6 % delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6 %) dei loro limiti di solubilità *in vitro*.

In studi clinici con dose ripetuta su ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di aripiprazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti, senza alcuna evidenza di neurotossicità o di reazioni avverse sullo sviluppo.

Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è stato considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Nei ratti a dosi risultanti in esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti in una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Idrossipropilcellulosa  
Silice colloidale anidra  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in OPA/Alu/PVC/Alu (blister Alu-Alu), scatola di cartone.  
Confezioni: 14, 28, 49, 56 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003

EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 25 Giugno 2015  
Data del rinnovo più recente: 2 Giugno 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili  
Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili  
Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 10 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 37 mg di lattosio (come monoidrato).

### Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 15 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 55,5 mg di lattosio (come monoidrato).

### Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 30 mg di aripiprazolo.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 111 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

### Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impresso "10" su un lato e una linea di incisione sull'altro, con un diametro di circa 7 mm.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

### Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, con impresso "15" su un lato e piane sull'altro, con un diametro di circa 8 mm.

## Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili

Compresse di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impresso “30” su un lato e una linea di incisione sull'altro, con un diametro di circa 10,2 mm.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età.

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 5.1).

Aripiprazolo Zentiva è indicato per il trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### Adulti

##### *Schizofrenia*

La dose di partenza raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

Aripiprazolo Zentiva è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

##### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

La dose iniziale raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 15 mg somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, in monoterapia o in associazione (vedere paragrafo 5.1). Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose più alta. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

##### *Prevenzione delle ricadute di episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

Per la prevenzione delle ricadute di episodi maniacali in pazienti che sono stati in trattamento con aripiprazolo in monoterapia o in terapia combinata, continuare la terapia allo stesso dosaggio. Aggiustamenti del dosaggio giornaliero, inclusa la riduzione di dosaggio, devono essere considerati sulla base dello stato clinico del paziente.

##### Popolazione pediatrica

##### *Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*

La dose raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 mg/die somministrata una volta al giorno,

indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando un appropriato medicinale contenente aripiprazolo) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg. Quando appropriato, i successivi incrementi posologici devono essere somministrati con aumenti di 5 mg senza superare la dose massima giornaliera di 30 mg (vedere paragrafo 5.1).

Aripiprazolo Zentiva è efficace a dosi da 10 a 30 mg/die. Non è stata dimostrata una maggior efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, sebbene singoli pazienti possano trarre beneficio da una dose più alta.

L'uso di Aripiprazolo Zentiva non è raccomandato nei pazienti con schizofrenia al di sotto di 15 anni di età a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

La dose raccomandata per Aripiprazolo Zentiva è di 10 mg /die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il trattamento deve essere iniziato con 2 mg (utilizzando un appropriato medicinale contenente aripiprazolo) per 2 giorni, titolato a 5 mg per ulteriori 2 giorni, per raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 10 mg.

La durata del trattamento deve essere la minima necessaria per il controllo dei sintomi e non deve eccedere le 12 settimane., Non è stata dimostrata una maggiore efficacia con dosi più elevate di una dose giornaliera di 10 mg, e una dose giornaliera di 30 mg è associata ad una incidenza sostanzialmente maggiore di reazioni avverse significative inclusi eventi correlati a sintomi extrapiramidali, sonnolenza, fatica e aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Dosi più elevate di 10 mg/die devono pertanto essere usate solo in casi eccezionali e sotto un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

I pazienti più giovani sono a rischio aumentato di riportare eventi avversi associati ad aripiprazolo. Perciò, Aripiprazolo Zentiva non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto di 13 anni di età (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### *Irritabilità associata al disturbo autistico*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### *Tic associati alla sindrome di Tourette*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Popolazioni particolari

*Compromissione epatica* è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire delle raccomandazioni. In tali pazienti, il dosaggio dovrà essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia o degli episodi maniacali nel Disturbo Bipolare di Tipo I in pazienti di età pari e superiore a 65 anni non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, deve essere considerato un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4).

### *Sesso*

Non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2).

### *Stato di fumatore*

In accordo alla via metabolica di aripiprazolo non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5).

### *Aggiustamenti posologici dovuti alle interazioni*

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5).

Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Modo di somministrazione

Aripiprazolo Zentiva è per uso orale.

La compressa orodispersibile deve essere posta nella bocca, sulla lingua, dove sarà rapidamente disciolta nella saliva. Può essere assunta con o senza liquidi. Rimuovere la compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Data la fragilità della compressa orodispersibile, questa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, disciogliere la compressa nell'acqua e bere la sospensione ottenuta.

Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa ad Aripiprazolo Zentiva compresse per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire Aripiprazolo Zentiva compresse (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'intero periodo.

### Suicidalità

L'insorgenza di comportamento suicida è inerente alla malattia psicotica e ai disturbi dell'umore e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o il passaggio ad un trattamento antipsicotico, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto

rischio deve accompagnare il trattamento antipsicotico.

### Malattie cardiovascolari

Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa accelerata o maligna.

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolia venosa (TEV). Dato che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, ogni possibile fattore di rischio per la TEV deve essere identificato prima e durante il trattamento con aripiprazolo e devono essere intraprese misure di prevenzione.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.8).

### Discinesia tardiva

In studi clinici della durata di un anno o meno, durante il trattamento con aripiprazolo, ci sono state segnalazioni non comuni di discinesia correlata al trattamento. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con aripiprazolo, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento.

### Altri sintomi extrapiramidali

In studi clinici pediatrici su aripiprazolo sono stati osservati acatisia e parkinsonismo. Se in un paziente che assume aripiprazolo compaiono segni e sintomi di altri disturbi extrapiramidali, devono essere considerati una riduzione del dosaggio e un attento monitoraggio clinico.

### Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatali associato agli antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatinfosfochinasi, mioglobulinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatinfosfochinasi e rabbdomiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti gli antipsicotici, compreso aripiprazolo, devono essere interrotti.

### Crisi convulsive

Negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di crisi convulsive durante il trattamento con aripiprazolo. Quindi, l'aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di disturbi convulsivi o che mostrano condizioni associate a crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8).

## Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

### *Aumentata mortalità*

In tre studi clinici con aripiprazolo in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer (n = 938; età media: 82,4 anni; range: da 56 a 99 anni), controllati verso placebo, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata del 3,5 % in confronto all'1,7 % del gruppo placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse risultarono essere di natura cardiovascolare (per es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (per es. infezione polmonare) (vedere paragrafo 4.8).

### *Reazioni avverse cerebrovascolari*

Negli stessi studi sono state riportate reazioni avverse cerebrovascolari (per es.: ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale (età media: 84 anni; intervallo: da 78 a 88 anni). Complessivamente in questi studi, l'1,3 % dei pazienti trattati con aripiprazolo ha riportato reazioni avverse cerebrovascolari in confronto allo 0,6 % dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripiprazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per le reazioni avverse cerebrovascolari (vedere paragrafo 4.8).

L'aripiprazolo non è indicato per il trattamento dei pazienti con psicosi correlata alla demenza.

## Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici, incluso aripiprazolo, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, oppure coma iperosmolare o morte. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nei tassi d'incidenza di reazioni avverse correlate ad iperglicemia (incluso diabete) o in valori di laboratorio anormali della glicemia in confronto al placebo. Non sono disponibili stime precise di rischio per reazioni avverse correlate ad iperglicemia in pazienti trattati con aripiprazolo e con altri antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi antipsicotico, incluso aripiprazolo, devono essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8).

## Ipersensibilità

Con aripiprazolo possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, caratterizzate da sintomi allergici (vedere paragrafo 4.8).

## Guadagno ponderale

Un guadagno ponderale, dovuto a comorbidità, uso di antipsicotici noti per causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e con mania bipolare e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato aumento di peso nei pazienti in trattamento con aripiprazolo. Quando rilevato, solitamente si tratta di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma dell'ipofisi. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di indurre aumento di peso clinicamente rilevante negli adulti (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici su pazienti adolescenti con mania bipolare, aripiprazolo ha mostrato di essere associato a guadagno ponderale dopo 4 settimane di trattamento. Il guadagno ponderale deve essere monitorato nei pazienti adolescenti con mania bipolare. Se il guadagno ponderale

è clinicamente significativo, deve essere considerata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

### Disfagia

Disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono stati associati al trattamento con antipsicotici, incluso aripiprazolo. Aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

### Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Tra gli altri impulsi riportati: incremento degli impulsi sessuali, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata, o compulsiva, e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. È importante che i prescrittori pongano ai pazienti, o a chi li assiste, domande specifiche circa l'incremento o lo sviluppo di nuovi impulsi verso il gioco d'azzardo, impulsi sessuali, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata o compulsiva o altri impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo. Si deve tenere presente che sintomi del controllo degli impulsi possono essere associati al disturbo di base; tuttavia, in alcuni casi, è stata segnalata la cessazione degli impulsi con la riduzione della dose o la sospensione del medicinale. Se non riconosciuti, i disturbi del controllo degli impulsi possono esitare in un danno al paziente e ad altri. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di aripiprazolo, prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con comorbidità da Deficit dell'Attenzione e Iperattività Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD)

Nonostante l'elevata frequenza di comorbidità del Disturbo Bipolare I e di ADHD, sono disponibili dati di sicurezza molto limitati sull'uso concomitante di aripiprazolo e di stimolanti; perciò, si deve prestare un'estrema cautela quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza.

### Cadute

Aripiprazolo può causare sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, che possono indurre cadute. Si deve prestare cautela nel trattare i pazienti a più alto rischio, e si deve prendere in considerazione una dose iniziale inferiore (per es. pazienti anziani o debilitati; vedere paragrafo 4.2).

### Lattosio

Aripiprazolo Zentiva compresse orodispersibili contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

A causa del suo antagonismo sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, l'aripiprazolo può potenziare l'effetto di alcuni medicinali antipertensivi.

Dato l'effetto primario dell'aripirazolo sul sistema nervoso centrale, si raccomanda cautela quando si somministra aripirazolo in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con reazioni avverse sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prestare cautela nel somministrare aripirazolo contemporaneamente a medicinali noti per causare il prolungamento del tratto QT o uno squilibrio elettrolitico.

#### Potenziali effetti di altri medicinali su aripirazolo

L'H<sub>2</sub> antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripirazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante.

L'aripirazolo è metabolizzato attraverso diverse vie che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Di conseguenza, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori.

#### *Chinidina e altri inibitori del CYP2D6*

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripirazolo del 107 % mentre la C<sub>max</sub> è rimasta invariata. L'AUC e la C<sub>max</sub> del deidro-aripirazolo, il metabolita attivo, sono diminuiti rispettivamente del 32 % e del 47 %. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di aripirazolo e chinidina, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni della dose.

#### *Ketoconazolo e altri inibitori del CYP3A4*

In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la C<sub>max</sub> di aripirazolo rispettivamente del 63 % e del 37 %. L'AUC e la C<sub>max</sub> del deidro-aripirazolo sono aumentate rispettivamente del 77 % e del 43 %. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripirazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri forti inibitori di CYP3A4 con aripirazolo, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e aripirazolo, la dose di aripirazolo deve essere diminuita di circa la metà rispetto alla dose prescritta. Ci si aspetta che altri forti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi dell'HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2).

A seguito dell'interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 e CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione.

Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem) o del CYP2D6 (per es. escitalopram) sono usati contemporaneamente ad aripirazolo, si possono prevedere modesti incrementi delle concentrazioni plasmatiche di aripirazolo.

#### *Carbamazepina e altri induttori del CYP3A4*

A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4, e di aripirazolo orale in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, le medie geometriche della C<sub>max</sub> e dell'AUC di aripirazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68 % e del 73 %, rispetto a quando l'aripirazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda il



deidro-aripirazolo, le medie geometriche della C<sub>max</sub> e dell'AUC dopo somministrazione concomitante di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69 % e del 71 % , rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripirazolo da solo.

La dose di aripirazolo deve essere raddoppiata in caso di somministrazione concomitante con carbamazepina. Ci si può aspettare che la somministrazione concomitante di aripirazolo e altri induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum* o *erba di San Giovanni*) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti della dose. A seguito dell'interruzione dell'uso dei forti induttori del CYP3A4, il dosaggio di aripirazolo deve essere ridotto alla doseraccomandata.

#### *Valproato e litio*

Quando litio o valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripirazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripirazolo e quindi non è necessario un aggiustamento della dose quando valproato o litio sono somministrati assieme ad aripirazolo.

#### Possibilità per l'aripirazolo di influenzare altri medicinali

In studi clinici, dosi di aripirazolo di 10-30 mg/die non hanno avuto effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfino), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripirazolo e deidro-aripirazolo non hanno mostrato un potenziale di alterazione del metabolismo *in vitro* mediato dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripirazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi.

Quando aripirazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato, litio o lamotrigina, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi.

#### *Sindrome da serotonina*

Sono stati riportati casi di sindrome da serotonina in pazienti in trattamento con aripirazolo, e possibili segni e sintomi di questa condizione possono verificarsi specialmente nei casi di uso concomitante con altri medicinali serotoninergici, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori selettivi della ricaptazione di noradrenalina e serotonina (SSRI/SNRI), o con altri medicinali che sono noti per aumentare le concentrazioni di aripirazolo (vedere paragrafo 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e validamente controllati con aripirazolo in donne in gravidanza. Sono state riportate anomalie congenite; comunque, non può essere stabilita una relazione causale con aripirazolo. Studi condotti sugli animali non possono escludere una potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate della necessità di comunicare al medico se sono in gravidanza o se stanno pianificando una gravidanza durante il trattamento con aripirazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo e le preoccupazioni emerse dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

I neonati esposti agli antipsicotici (incluso aripirazolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di agitazione, ipertonia,

ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria, o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

#### Allattamento

Aripiprazolo/ metaboliti sono escreti nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con aripiprazolo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

In base ai dati degli studi sulla tossicità riproduttiva, aripiprazolo non ha compromesso la fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Aripiprazolo altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa dei possibili effetti sul sistema nervoso e sulla visione, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata, diplopia (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici controllati con placebo sono state acatisia e nausea, ciascuna delle quali si è manifestata in più del 3 % dei pazienti trattati con aripiprazolo orale.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con aripiprazolo sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o nell'uso successivamente all'immissione in commercio.

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso successivamente all'immissione in commercio poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota".

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazione allergica (per es. reazione anafilattica, angioedema che include lingua tumefatta, edema della lingua, edema della faccia, prurito allergico o orticaria)
<b>Patologie endocrine</b>		Iperprolattinemia	Coma diabetico iperosmolare

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
		Prolattina ematica diminuita	Chetoacidosi diabetica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Diabete mellito	Iperglicemia	Iponatremia Anoressia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia Ansia Irrequietezza	Depressione Ipersessualità	Tentato suicidio, pensiero suicida e suicidio riuscito (vedere paragrafo 4.4) Gioco d'azzardo patologico Disturbo del controllo degli impulsi Alimentazione incontrollata Acquisti compulsivi Poriomania Aggressione Agitazione Nervosismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Acatisia Disturbo extrapiramidale Tremore Cefalea Sedazione Sonnolenza Capogiro	Discinesia tardiva Distonia Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna Convulsione da grande male Sindrome da serotonina Disturbo dell'eloquio
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione offuscata	Diplopia Fotofobia	Crisi oculogira
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia	Morte improvvisa inspiegata Torsioni di punta Aritmia ventricolare Arresto cardiaco Bradycardia
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica	Tromboembolia venosa (includere embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipertensione Sincope
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Singhiozzi	Polmonite da aspirazione Laringospasmo Spasmo orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Costipazione Dispepsia Nausea Ipersecrezione salivare Vomito		Pancreatite Disfagia Diarrea Fastidio addominale Fastidio allo stomaco
<b>Patologie epatobiliari</b>			Insufficienza epatica Epatite Itterizia

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea Reazione di fotosensibilità Alopecia Iperidrosi Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Rabdomiolisi Mialgia Rigidità
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Incontinenza urinaria Ritenzione di urina
<b>Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali</b>			Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Priapismo
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Stanchezza		Disturbo della termoregolazione (per es. ipotermia, piresia) Dolore toracico Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>			Peso diminuito Guadagno ponderale Alanina amminotransferasi aumentata Aspartato amminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Fosfatasi alcalina aumentata QT prolungato Glucosio ematico aumentato Emoglobina glicosilata aumentata Fluttuazione del glucosio ematico Creatin fosfochinasi ematica aumentata

#### Descrizione di reazioni avverse particolari

##### Adulti

*Sintomi extrapiramidali (EPS, extrapyramidal symptoms)*

*Schizofrenia* - in uno studio a lungo termine controllato di 52 settimane, i pazienti trattati con

aripirazolo hanno avuto un'incidenza globalmente inferiore (25,8 %) di sintomi extrapiramidali incluso parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia rispetto a quelli trattati con aloperidolo (57,3 %). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19 % per i pazienti trattati con aripirazolo e del 13,1 % per i pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8 % per i pazienti trattati con aripirazolo e del 15,1 % per i pazienti trattati con olanzapina.

*Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I* – in uno studio controllato di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 23,5 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 53,3 % nei pazienti trattati con aloperidolo. In un altro studio di 12 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 26,6 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 17,6 % in quelli trattati con litio. In uno studio a lungo termine controllato con placebo, nella fase di mantenimento di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 18,2 % nei pazienti trattati con aripirazolo e del 15,7 % nei pazienti trattati con placebo.

#### *Acatisia*

In studi controllati con placebo, l'incidenza dell'acatisia in pazienti con disturbo bipolare è stata del 12,1 % con aripirazolo e del 3,2 % con placebo. Nei pazienti con schizofrenia l'incidenza dell'acatisia è stata del 6,2 % con aripirazolo e del 3,0 % con placebo.

#### *Distonia*

Effetto di classe: sintomi di distonia, contrazioni anormali prolungate di gruppi muscolari, possono manifestarsi in individui sensibili durante i primi giorni di trattamento. Sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, a volte progressivi fino a tensione della gola, difficoltà a deglutire, difficoltà di respirazione e/o protrusione della lingua. Mentre questi sintomi possono manifestarsi a bassi dosaggi, gli stessi possono manifestarsi più frequentemente e con maggiore gravità con medicinali antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e a dosaggi più alti. Rischio elevato di distonia acuta è stato osservato in pazienti maschi e gruppi di pazienti di più giovane età.

#### *Prolattina*

Negli studi clinici per le indicazioni approvate e successivamente all'immissione in commercio, con l'uso di aripirazolo si sono osservati sia un aumento che una riduzione della prolattina sierica rispetto al basale (paragrafo 5.1).

#### *Parametri di laboratorio*

Il confronto tra aripirazolo e placebo circa la proporzione di pazienti che hanno mostrato alterazioni dei parametri routinari e lipidici di laboratorio (vedere paragrafo 5.1) di potenziale significato clinico non ha mostrato differenze importanti dal punto di vista medico. Innalzamenti del CPK (creatinfosfochinasi), generalmente transitori ed asintomatici, sono stati osservati nel 3,5 % dei pazienti trattati con aripirazolo in confronto al 2,0 % dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Schizofrenia negli adolescenti a partire da 15 anni di età*

In uno studio clinico a breve termine, controllato con placebo, su 302 adolescenti (13-17 anni) con schizofrenia, la frequenza e tipo di reazioni avverse sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni, riportate più frequentemente in adolescenti trattati con aripirazolo che non negli adulti trattati con aripirazolo (e più frequentemente rispetto al placebo):

Sonnolenza/sedazione e disturbo extrapiramidale sono stati riportati molto comunemente ( $\geq 1/10$ ), e bocca secca, appetito aumentato ed ipotensione ortostatica sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Il profilo di sicurezza in uno studio clinico di estensione in aperto di 26 settimane è risultato simile a

quello osservato nello studio clinico a breve termine, controllato con placebo.

Anche il profilo di sicurezza in uno studio a lungo termine, in doppio cieco, controllato con placebo, è risultato simile eccetto che per le seguenti reazioni che sono state segnalate più frequentemente rispetto ai pazienti pediatrici trattati con placebo: peso diminuito, insulina ematica aumentata, aritmia e leucopenia sono stati riportati comunemente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Nel gruppo di adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) con esposizione fino a 2 anni, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica è stata nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) rispettivamente del 29,5 % e del 48,3 %. Nella popolazione di adolescenti (13-17 anni) schizofrenici con esposizione ad aripiprazolo di 5-30 mg per un massimo di 72 mesi, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml), era del 25,6 % e del 45,0 %, rispettivamente.

In due studi a lungo termine con adolescenti con schizofrenia (13-17 anni) e pazienti adolescenti bipolari trattati con aripiprazolo, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) era del 37,0 % e del 59,4 % rispettivamente.

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I negli adolescenti a partire da 13 anni di età*

La frequenza e il tipo di reazioni avverse negli adolescenti con Disturbo Bipolare I sono risultati simili a quelli degli adulti eccetto che per le seguenti reazioni: sonnolenza (23,0 %), disturbo extrapiramidale (18,4 %), acatisia (16,0 %), e stanchezza (11,8 %) sono state molto comuni ( $\geq 1/10$ ); dolore addominale superiore, frequenza cardiaca aumentata, peso aumentato, appetito aumentato, contrazioni muscolari e discinesia sono state comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Le seguenti reazioni avverse hanno presentato una possibile relazione con la dose; disturbi extrapiramidali (le incidenze sono state 9,1 % con 10 mg, 28,8 % con 30 mg, 1,7 % con placebo); e acatisia (le incidenze sono state 12,1 % con 10 mg, 20,3 % con 30 mg, 1,7 % con placebo).

Le modifiche medie del peso corporeo in adolescenti con Disturbo Bipolare I a 12 e 30 settimane sono state rispettivamente di 2,4 kg e 5,8 kg con aripiprazolo e di 0,2 kg e 2,3 kg con placebo.

Nella popolazione pediatrica sonnolenza e affaticamento sono stati osservati più frequentemente nei pazienti con disturbo bipolare rispetto a quelli con schizofrenia.

Nella popolazione pediatrica bipolare (10-17 anni) con una esposizione fino a 30 settimane, l'incidenza di livelli bassi di prolattina sierica nelle femmine ( $< 3$  ng/ml) e nei maschi ( $< 2$  ng/ml) è stata del 28,0 % e 53,3 % rispettivamente.

#### *Gioco d'azzardo patologico e altri disturbi del controllo degli impulsi*

Gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, acquisti compulsivi e alimentazione incontrollata o compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio, è stato identificato un sovradosaggio acuto accidentale o intenzionale di aripiprazolo in pazienti adulti con dosi stimate segnalate fino a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi, potenzialmente importanti dal

punto di vista medico, osservati hanno incluso letargia, pressione arteriosa aumentata, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, sono state riportate segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo da solo (con dosi fino a 195 mg) nei bambini senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali.

### Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo un'adeguata pervietà delle vie respiratorie e un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e sul controllo dei sintomi. Si deve prendere in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. A seguito di ogni sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospetto, è necessario proseguire con una stretta supervisione medica e un monitoraggio fino a guarigione del paziente.

Carbone attivo (50 g), somministrato un'ora dopo l'aripiprazolo, ne ha diminuito la  $C_{max}$  di circa il 41 % e l'AUC di circa il 51 %, suggerendo che il carbone può essere efficace per il trattamento del sovradosaggio.

### Emodialisi

Sebbene non siano disponibili informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che questa sia utile nel trattamento del sovradosaggio a causa dell'elevato legame dell'aripiprazolo alle proteine plasmatiche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX12

#### Meccanismo d'azione

È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel Disturbo Bipolare I è mediata da una combinazione di una attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici  $D_2$  e su quelli serotoninergici  $5HT_{1A}$  e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici  $5HT_{2A}$ . Aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste in modelli animali di iperattività dopaminergica e proprietà agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici  $D_2$  e  $D_3$ , per quelli serotoninergici  $5HT_{1A}$  e  $5HT_{2A}$  e una moderata affinità per quelli dopaminergici  $D_4$ , per quelli serotoninergici  $5HT_{2C}$  e  $5HT_7$ , quelli alfa1- adrenergici e quelli istaminergici  $H_1$ . Aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici.

L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo.

Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose- dipendente del legame del  $^{11}C$ -raclopride, un ligando per i recettori  $D_2/D_3$ , al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Adulti

#### *Schizofrenia*

In tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane) controllati con placebo che hanno coinvolto 1.228 pazienti adulti schizofrenici che presentavano sintomi positivi o negativi, l'aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

Aripiprazolo è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti adulti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aloperidolo, la proporzione dei pazienti che rispondono e che mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77 % e aloperidolo 73 %). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43 %) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30 %). I punteggi effettivi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg (MADRS), hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'alooperidolo.

In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti adulti stabilizzati con schizofrenia cronica, aripiprazolo ha mostrato una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34 % nel gruppo aripiprazolo e 57 % nel gruppo placebo.

#### *Guadagno ponderale*

Negli studi clinici l'aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti adulti e nel quale l'end-point primario era il guadagno ponderale, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un guadagno ponderale almeno del 7 % rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 kg per un peso medio al basale di ~ 80,5 kg) nei pazienti in trattamento con aripiprazolo (n = 18, o 13 % dei pazienti valutabili) in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (n = 45, o 33 % dei pazienti valutabili).

#### *Parametri lipidici*

In una analisi combinata di studi clinici controllati verso placebo su soggetti adulti, aripiprazolo non ha mostrato di indurre alterazioni clinicamente rilevanti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL).

#### *Prolattina*

I livelli di prolattina sono stati valutati in tutte le sperimentazioni di tutti i dosaggi di aripiprazolo (n = 28.242). L'incidenza di iperprolattinemia o di aumentata prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo (0,3%) è risultata simile a quella del placebo (0,2%). Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 42 giorni e la durata mediana era di 34 giorni.

L'incidenza di iperprolattinemia o di ridotta prolattina sierica in pazienti trattati con aripiprazolo era di 0,4%, rispetto allo 0,02% per i pazienti trattati con placebo. Per i pazienti che ricevevano aripiprazolo, il tempo mediano di insorgenza era di 30 giorni e la durata mediana era di 194 giorni.

#### *Episodi maniacali nel Disturbo Bipolare I*

In due studi di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio flessibile, controllati con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I, con episodio maniacale o misto, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali dopo 3 settimane. Questi studi includevano pazienti con o senza sintomi psicotici e con o senza cicli rapidi.

In uno studio di 3 settimane, in monoterapia, a dosaggio fisso, controllato con placebo, in pazienti



affetti da Disturbo Bipolare I con un episodio maniacale o misto, aripiprazolo non ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo.

In due studi di 12 settimane, in monoterapia, controllati con placebo o farmaco attivo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I, con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, aripiprazolo ha dimostrato una efficacia superiore al placebo a 3 settimane e un mantenimento dell'efficacia paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane. Inoltre aripiprazolo ha riportato una percentuale di pazienti in remissione sintomatologica dalla mania paragonabile a litio o aloperidolo a 12 settimane.

In uno studio di 6 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I con episodio maniacale o misto, con o senza sintomi psicotici, parzialmente non responsivi al trattamento con litio o valproato, in monoterapia per 2 settimane a livelli serici terapeutici, l'associazione con aripiprazolo come terapia aggiuntiva ha determinato un'efficacia superiore in monoterapia, nella riduzione dei sintomi maniacali rispetto a litio o valproato, in monoterapia.

In uno studio di 26 settimane, controllato con placebo, seguito da una fase di estensione di 74 settimane, in pazienti maniacali che avevano raggiunto la remissione con aripiprazolo durante una fase di stabilizzazione precedente la randomizzazione, aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto a placebo nel prevenire la ricaduta nella fase maniacale, ma non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel prevenire la ricaduta nella depressione.

In uno studio di 52 settimane, controllato con placebo, in pazienti affetti da Disturbo Bipolare I con episodio maniacale o misto che avevano raggiunto la remissione prolungata (scala di valutazione di Young per la mania [YMRS] e scala di valutazione per la depressione MADRS con punteggio totale  $\leq 12$ ) con aripiprazolo (da 10 mg/die a 30 mg/die) associato a litio o a valproato per 12 settimane consecutive, l'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo con una diminuzione del rischio del 46 % (hazard ratio 0,54) sulla prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare e una diminuzione del rischio del 65 % (hazard ratio 0,35) sulla prevenzione delle ricadute maniacali rispetto all'associazione con placebo ma l'associazione non si è dimostrata superiore al placebo sulla prevenzione delle ricadute depressive. L'associazione con aripiprazolo si è dimostrata superiore al placebo nella misura dell'outcome secondario basato sul ~~nel~~ punteggio della scala Clinical Global Impression - versione bipolare (CGI-BP) che valuta la severità della Malattia (SOI; mania). In questo studio, i pazienti sono stati assegnati dagli sperimentatori al trattamento in aperto con litio o con valproato in monoterapia per determinare le parziali non-risposte. I pazienti sono stati stabilizzati per almeno 12 settimane consecutive con l'associazione di aripiprazolo e lo stesso stabilizzatore dell'umore.

I pazienti stabilizzati sono stati poi randomizzati per continuare lo stesso stabilizzatore dell'umore con aripiprazolo in doppio cieco o placebo. Nella fase randomizzata sono stati valutati quattro sottogruppi con stabilizzatori dell'umore: aripiprazolo + litio; aripiprazolo + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

Per il braccio in trattamento in associazione i tassi di ricaduta Kaplan-Meier per qualsiasi episodio dell'umore sono stati 16 % con aripiprazolo + litio e 18 % con aripiprazolo + valproato rispetto a 45 % con placebo + litio e 19 % con placebo + valproato.

### Popolazione pediatrica

#### *Schizofrenia negli adolescenti*

In uno studio di 6 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 302 pazienti schizofrenici adolescenti (13-17 anni), che presentavano sintomi positivi o negativi, aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi dei sintomi psicotici rispetto al placebo.

In una sub-analisi dei pazienti adolescenti con età compresa tra 15 e 17 anni, che rappresentavano il 74 % della popolazione totale arruolata, il mantenimento dell'effetto è stato osservato durante le

26 settimane dello studio clinico di estensione in aperto.

In uno studio di durata da 60 a 89 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in soggetti adolescenti con schizofrenia (n = 146; età 13-17 anni), vi è stata una differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva dei sintomi psicotici tra i gruppi trattati con aripiprazolo (19,39 %) e placebo (37,50 %). La stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio, HR) era di 0,461 (intervallo di confidenza al 95 %, 0,242-0,879) nell'intera popolazione. Nelle analisi per sottogruppi la stima puntuale dell'HR era di 0,495 per i soggetti dai 13 ai 14 anni di età rispetto a 0,454 per i soggetti che avevano un'età compresa tra 15 e 17 anni. Tuttavia, la stima dell'HR per il gruppo più giovane (13-14 anni) non era accurata, rispecchiando il numero inferiore di soggetti presenti in tale gruppo (aripiprazolo, n = 29; placebo, n = 12), e l'intervallo di confidenza per questa stima (compreso tra 0,151 e 1,628) non ha consentito di trarre conclusioni sulla presenza di un effetto del trattamento. Viceversa, con l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR nel sottogruppo più anziano (aripiprazolo, n = 69; placebo, n = 36), compreso tra 0,242 e 0,879, è stato possibile concludere a favore di un effetto del trattamento nei pazienti più anziani.

#### *Episodi maniacali in bambini e adolescenti con Disturbo Bipolare I*

Aripiprazolo è stato studiato in uno studio di 30 settimane controllato con placebo che ha coinvolto 296 bambini e adolescenti (10-17 anni), che soddisfacevano i criteri DSM-IV (manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali) per il Disturbo Bipolare I con episodi maniacali o misti con o senza manifestazioni psicotiche e con un punteggio Y-MRS al basale  $\geq 20$ . Tra i pazienti inclusi nell'analisi primaria di efficacia, 139 pazienti presentavano una diagnosi di comorbidità da ADHD.

Aripiprazolo è stato superiore al placebo nel modificare il punteggio Y-MRS totale rispetto al basale alla settimana 4 e alla settimana 12. In un'analisi a posteriori (post-hoc), il miglioramento verso il placebo è stato più pronunciato nei pazienti con associata comorbidità da ADHD rispetto al gruppo senza ADHD, in cui non c'era alcuna differenza rispetto al placebo. La prevenzione delle ricadute non è stata stabilita.

Gli eventi avversi più comuni emersi dal trattamento tra i pazienti che ricevevano 30 mg erano disturbo extrapiramidale (28,3 %), sonnolenza (27,3 %), cefalea (23,2 %), e nausea (14,1 %). Il guadagno ponderale nell'intervallo di trattamento di 30 settimane era di 2,9 kg in confronto a 0,98 kg dei pazienti trattati con placebo.

#### *Irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2)*

Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni in due studi controllati verso placebo, della durata di 8 settimane [uno a dose flessibile (2-15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5, 10 o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 2 mg al giorno, aumentato a 5 mg al giorno dopo una settimana e aumentato di 5 mg al giorno ogni settimana fino al raggiungimento del dosaggio stabilito. Più del 75 % dei pazienti avevano men o di 13 anni di età. Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia statisticamente superiore al placebo nella Lista di Controllo del Comportamento Aberrante sottoscala Irritabilità (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso aumento del peso corporeo e variazioni dei livelli di prolattina. La durata dello studio a lungo termine sulla sicurezza è stata limitata a 52 settimane. Nel gruppo di studi clinici effettuati, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/ml) e nei maschi (< 2 ng/ml) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata, rispettivamente, 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg con placebo e di 1,6 kg con aripiprazolo.

Aripiprazolo è stato studiato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine, controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione di 13-26 settimane con aripiprazolo (2-15 mg al giorno), i pazienti con una risposta stabile erano mantenuti in trattamento con aripiprazolo oppure trasferiti a placebo per

altre 16 settimane. I tassi di ricaduta secondo Kaplan-Meier alla settimana 16 erano del 35 % per aripiprazolo e del 52 % per il placebo; il tasso di rischio di ricaduta nelle 16 settimane (aripiprazolo/placebo) era di 0,57 (differenza non statisticamente significativa). L'aumento medio di peso oltre la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo era di 3,2 kg, e durante la seconda fase (16 settimane) dello studio è stato osservato un ulteriore aumento medio di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, in confronto a 0,6 kg per il placebo. I sintomi extrapiramidali sono stati riportati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17 % dei pazienti, con tremore nel 6,5 % dei pazienti.

*Tic associati alla sindrome di Tourette in pazienti in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2)*

L'efficacia di aripiprazolo è stata studiata in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 99, placebo: n = 44) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane utilizzando un disegno con gruppi di trattamento a dose fissa in base al peso, per un intervallo di dosi compreso tra 5 mg/die e 20 mg/die con una dose iniziale di 2 mg. I pazienti avevano un'età compresa tra 7 e 17 anni e presentavano un punteggio medio di 30 al Total Tic Score (TTS, punteggio totale dei tic) della Scala Globale di Gravità dei Tic di Yale (Yale Global Tic Severity Scale -YGTSS-) al basale. Aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento nella variazione del TTS della YGTSS tra la baseline e l'8<sup>a</sup> settimana di 13,35 nel gruppo a bassa dose (5 mg o 10 mg) e di 16,94 nel gruppo a dose elevata (10 mg o 20 mg) rispetto a un miglioramento di 7,09 nel gruppo con placebo.

L'efficacia di aripiprazolo in soggetti in età pediatrica con sindrome di Tourette (aripiprazolo: n = 32, placebo: n = 29) è stata studiata anche su un intervallo di dosi flessibili tra 2 mg/die e 20 mg/die con una dose iniziale di 2 mg, in uno studio della durata di 10 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Corea del Sud. I pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 18 anni e presentavano un punteggio medio di 29 al TTS della YGTSS al basale. Il gruppo con aripiprazolo ha dimostrato un miglioramento di 14,97 nella variazione del TTS della YGTSS tra il basale e la 10<sup>a</sup> settimana rispetto a un miglioramento di 9,62 nel gruppo con placebo.

Considerando l'entità dell'effetto del trattamento rispetto al cospicuo effetto placebo e gli effetti non chiari sul funzionamento psicosociale, in entrambi questi studi a breve termine non è stata stabilita la rilevanza clinica dei risultati di efficacia. Non sono disponibili dati a lungo termine relativi all'efficacia e alla sicurezza di aripiprazolo in questo disturbo fluttuante.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente aripiprazolo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare affettivo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è dell'87 %. Un pasto ad alto contenuto di grassi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo.

### Distribuzione

L'aripiprazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica una estesa distribuzione extra-vascolare. Alle concentrazioni terapeutiche

aripirazolo e deidro-aripirazolo sono legati alle proteine plasmatiche in misura superiore al 99 %, principalmente all'albumina.

### Biotrasformazione

L'aripirazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili della deidrogenazione e dell'idrossilazione di aripirazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. L'aripirazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo stato stazionario (steady state), deidro-aripirazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40 % dell'AUC dell'aripirazolo nel plasma.

### Eliminazione

Le emivite medie di eliminazione per l'aripirazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6.

La clearance totale corporea dell'aripirazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica.

Dopo una singola dose orale di <sup>14</sup>C-aripirazolo marcato, approssimativamente il 27 % della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60 % nelle feci. Meno dell'1% dell'aripirazolo immodificato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18 % è stato ritrovato immodificato nelle feci.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di aripirazolo e quella di deidro-aripirazolo nei pazienti pediatrici tra 10 e 17 anni sono risultate simili a quelle degli adulti, dopo aver corretto le differenze di peso corporeo.

### Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

#### *Anziani*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripirazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti né vi è stato alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici.

#### *Genere*

Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripirazolo tra uomini e donne sani né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti schizofrenici.

#### *Fumo*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenza di effetti clinicamente significativi del fumo sulla farmacocinetica dell'aripirazolo.

#### *Razza*

Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rilevato alcuna evidenza di differenze correlate alla razza sulla farmacocinetica dell'aripirazolo.

#### *Insufficienza renale*

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripirazolo e del deidro-aripirazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani.

### *Insufficienza epatica*

Uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non ha mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla loro capacità metabolica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati di sicurezza non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Questi hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscino e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi comprese tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo). La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come conseguenza della precipitazione dei solfo coniugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmie dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo stadio stazionario (steady state) dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in  $\text{mg/m}^2$ ). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alla massima dose proposta, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6 % delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6 %) dei loro limiti di solubilità *in vitro*.

In studi clinici con dose ripetuta su ratti e cani giovani, il profilo di tossicità di aripiprazolo è stato paragonabile a quello osservato negli animali adulti, senza alcuna evidenza di neurotossicità o di reazioni avverse sullo sviluppo.

Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è stato considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Nei ratti a dosi risultanti in esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti in una esposizione da 3 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata, sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose-dipendente e possibili effetti teratogeni. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Idrossipropilcellulosa

Silice colloidale anidra

Croscarmellosa sodica

Potassio acesulfame

Aroma di mango (costituito da aromi naturali identici, maltodestrina di mais, gomma arabica (E 414), triacetina (E 1518), glicole propilenico (E 1520) e umidità)

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in OPA/Alu/PVC/Alu (blister Alu-Alu), scatola di cartone.

Confezioni: 14, 28 o 49 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praga 10

Repubblica Ceca

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili

EU/1/15/1009/021

EU/1/15/1009/022

EU/1/15/1009/023

### Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili

EU/1/15/1009/024

EU/1/15/1009/025

EU/1/15/1009/026

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili

EU/1/15/1009/027

EU/1/15/1009/028

EU/1/15/1009/029

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 25 Giugno 2015

Data del rinnovo più recente: 2 Giugno 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Zentiva SA  
50 Theodor Pallady Blvd.  
District 3, 032266  
Bucuresti  
Romania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

14 compresse  
28 compresse  
49 compresse  
56 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse  
Aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 10 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

14 compresse  
28 compresse  
49 compresse  
56 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 15 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

14 compresse  
28 compresse  
49 compresse  
56 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 30 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

14 compresse  
28 compresse  
49 compresse  
56 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa orodispersibile

14 compresse orodispersibili  
28 compresse orodispersibili  
49 compresse orodispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa orodispersibile

14 compresse orodispersibili

28 compresse orodispersibili

49 compresse orodispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di aripiprazolo.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa orodispersibile

14 compresse orodispersibili

28 compresse orodispersibili

49 compresse orodispersibili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili  
aripiprazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva logo

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Aripiprazolo Zentiva 5 mg compresse**  
**Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse**  
**Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse**  
**Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse**  
aripiprazolo

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Aripiprazolo Zentiva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Zentiva
3. Come prendere Aripiprazolo Zentiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aripiprazolo Zentiva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Aripiprazolo Zentiva e a cosa serve**

Aripiprazolo Zentiva contiene il principio attivo aripiprazolo e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici.

Si usa per il trattamento di adulti e adolescenti a partire da 15 anni di età che sono affetti da una malattia caratterizzata da sintomi come udire, vedere o percepire cose che non siano presenti, sospettosità, convinzioni erranee, discorsi e comportamenti incoerenti e appiattimento delle emozioni. Le persone che presentano questa condizione possono inoltre sentirsi depresse, in colpa, ansiose o tese.

Aripiprazolo Zentiva si usa per il trattamento di adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età che sono affetti da una condizione caratterizzata da sintomi come sentirsi euforico, avere eccessiva energia, aver bisogno di dormire molto meno rispetto al solito, parlare molto velocemente con "fuga delle idee" e talvolta grave irritabilità. Inoltre, previene questa condizione negli adulti che hanno risposto al trattamento con Aripiprazolo Zentiva.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Zentiva**

#### **Non prenda Aripiprazolo Zentiva**

- se è allergico all'aripiprazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Aripiprazolo Zentiva.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati segnalati pensieri e comportamenti suicidi. Informi immediatamente il medico se sta avendo qualsiasi pensiero o sensazione autolesionista.

Prima del trattamento con Aripiprazolo Zentiva, informi il medico se soffre di

- elevati livelli di zucchero nel sangue (caratterizzati da sintomi quali sete eccessiva produzione di grandi quantità di urina, aumento dell'appetito e sensazione di debolezza) o storia familiare di diabete
- crisi convulsive per le quali il medico può decidere di monitorarla più strettamente
- movimenti muscolari involontari, irregolari, soprattutto del viso
- malattie cardiovascolari (malattie del cuore e della circolazione), storia familiare di malattia cardiovascolare, ictus o attacco ischemico transitorio, anomalie della pressione sanguigna
- coaguli di sangue o storia familiare di coaguli di sangue, poiché gli antipsicotici sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue
- esperienza precedente di gioco d'azzardo eccessivo.

Se nota che il suo peso sta aumentando, se sviluppa movimenti insoliti, se avverte sonnolenza che interferisce con le normali attività quotidiane, se ha difficoltà a deglutire o se ha sintomi allergici, informi il medico.

Se lei è un paziente anziano affetto da demenza (perdita di memoria e di altre abilità mentali), lei o chi si prende cura di lei deve informare il medico nel caso in cui lei abbia mai avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).

Informi il medico immediatamente se sta pensando di volersi fare del male.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati riportati ideazione e comportamenti suicidi.

Informi immediatamente il medico se soffre di intorpidimento o rigidità muscolare con febbre alta, sudorazione, stato mentale alterato o battito cardiaco molto accelerato o irregolare.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei, notate che lei sta sviluppando uno stimolo o desiderio di comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che possono danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio sessuale insolitamente elevato o preoccupazione dovuta all'aumento di pensieri o di sensazioni sessuali. Il medico può ritenere necessario aggiustare la dose o interrompere la sua terapia.

Aripiprazolo può causare sonnolenza, abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi, vertigini e modificazioni della capacità di muoversi e stare in equilibrio, che possono provocare cadute. Fare attenzione, soprattutto se si è anziani o in qualche modo debilitati.

### **Bambini e adolescenti**

Non usare questo medicinale in bambini e adolescenti d'età inferiore a 13 anni. Non è noto se sia sicuro ed efficace in questi pazienti.

### **Altri medicinali e Aripiprazolo Zentiva**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali che abbassano la pressione sanguigna: Aripiprazolo Zentiva può aumentare l'effetto dei medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna. Informi il medico se prende un medicinale per controllare la pressione sanguigna.

Prendere Aripiprazolo Zentiva con alcuni medicinali può significare che il medico necessiterà di cambiare la dose di Aripiprazolo Zentiva o degli altri medicinali. È particolarmente importante informare il medico dei seguenti medicinali:

- mMedicinali per correggere il ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, amiodarone, flecainide)
- antidepressivi o rimedi erboristici usati per trattare la depressione e l'ansia (ad esempio, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, erba di San Giovanni)
- medicinali antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo)
- alcuni medicinali per trattare l'infezione da HIV (ad esempio, efavirenz, nevirapina, gli inibitori della proteasi come indinavir ritonavir)
- anticonvulsivanti usati per trattare l'epilessia (ad esempio, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital)
- alcuni antibiotici utilizzati per trattare la tubercolosi (rifabutina, rifampicina).

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati o ridurre l'effetto di Aripiprazolo Zentiva, consulti il medico se manifesta qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme ad Aripiprazolo Zentiva.

I medicinali che aumentano il livello di serotonina sono tipicamente usati in condizioni come depressione, disturbo ansioso generalizzato, disturbo-ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore:

- triptani, tramadolo e triptofano usati per condizioni come depressione, disturbo ansioso generalizzato, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (ad esempio, paroxetina e fluoxetina), usati per depressione, DOC, panico e ansia
- altri antidepressivi (ad esempio, venlafaxina e triptofano) usati nella depressione maggiore
- triciclici (ad esempio, clomipramina e amitriptilina) usati per la malattia depressiva
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), usata come rimedio erboristico per la depressione lieve
- antidolorifici (ad esempio, tramadolo e petidina) usati per alleviare il dolore
- triptani (ad esempio, sumatriptan e zolmitriptan) usati per il trattamento dell'emicrania.

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati, consulti il medico se manifesta qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme ad Aripiprazolo Zentiva.

### **Aripiprazolo Zentiva con cibi, bevande e alcol**

Questo medicinale può essere assunto indipendentemente dal cibo.

L'alcol deve essere evitato.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

I seguenti sintomi si possono manifestare nei neonati, di madri che hanno usato Aripiprazolo Zentiva nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremolio, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori, e difficoltà di alimentazione. Se il bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

Se sta prendendo Aripiprazolo Zentiva, il medico discuterà con lei se deve allattare, considerando il beneficio dalla terapia per lei e il beneficio dell'allattamento per il bambino. Una scelta esclude l'altra. Se sta prendendo questo medicinale, discuta con il medico il modo migliore per nutrire il bambino

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiro e disturbi alla vista (vedere paragrafo 4). Di ciò va tenuto conto nei casi in cui sia necessaria la piena vigilanza, per esempio durante la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari.

### **Aripiprazolo Zentiva contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **Aripiprazolo Zentiva contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, è cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Aripiprazolo Zentiva**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per gli adulti è di 15 mg una volta al giorno. Tuttavia il medico può prescriverle una dose più bassa o più alta fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Questo medicinale può essere iniziato a basse dosi utilizzando la soluzione orale (liquida). La dose può essere aumentata gradualmente fino alla dose raccomandata per gli adolescenti di 10 mg una volta al giorno. Tuttavia, il medico può prescriverle un dosaggio più basso o più alto fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Aripiprazolo Zentiva sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

**Cerchi di prendere Aripiprazolo Zentiva ogni giorno alla stessa ora.** Non importa se l'assume con o senza cibo. Prenda sempre la compressa con acqua e la inghiottisca intera.

**Anche se si sente meglio,** non modifichi o sospenda la dose giornaliera di Aripiprazolo Zentiva senza aver prima consultato il medico.

Aripiprazolo Zentiva 10 mg, 30 mg compresse: La linea d'incisione non è concepita per dividere la compressa.

### **Se prende più Aripiprazolo Zentiva di quanto deve**

Se si dovesse render conto di aver preso più Aripiprazolo Zentiva di quanto le abbia raccomandato il medico (o se qualcun altro avesse preso Aripiprazolo Zentiva), contatti il medico immediatamente. Se non potesse raggiungere il medico, vada all'ospedale più vicino e porti con sé la confezione.

I pazienti che hanno preso troppo aripiprazolo hanno avuto i seguenti sintomi:

- battito cardiaco accelerato, agitazione/aggressività, problemi nel linguaggio.
- movimenti inusuali (specialmente del viso o della lingua) e livello ridotto di coscienza.

Altri sintomi possono includere:

- stato confusionale acuto, crisi convulsive (epilessia), coma, una combinazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione.
- rigidità muscolare e assopimento o sonnolenza, respiro rallentato, sensazione di soffocamento,

pressione sanguigna alta o bassa, alterazioni del ritmo cardiaco.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Se dimentica di prendere Aripiprazolo Zentiva**

Se dovesse dimenticare una dose, la prenda appena se ne ricorda ma non ne prenda due nello stesso giorno.

#### **Se interrompe il trattamento con Aripiprazolo Zentiva**

Non interrompa il trattamento solo perché si sente meglio. È importante continuare a prendere Aripiprazolo Zentiva per l'intero periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino ad 1 persona su 10):**

- diabete mellito,
- difficoltà a dormire,
- sentirsi ansiosi,
- sentirsi irrequieti e incapaci di stare fermi, difficoltà a rimanere seduti,
- acatisia (una spiacevole sensazione di irrequietezza interna e un bisogno irresistibile di muoversi continuamente),
- contrazioni muscolari incontrollabili, spasmi o contorsioni,
- tremori,
- mal di testa,
- stanchezza,
- sonnolenza,
- leggera confusione mentale,
- tremolio e visione annebbiata,
- ridotto numero di defecazioni o difficoltà a defecare,
- indigestione,
- sensazione di star male,
- aumentata produzione di saliva rispetto al solito,
- vomito,
- sensazione di stanchezza.

#### **Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino ad 1 persona su 100):**

- aumento o decremento dei livelli dell'ormone prolattina nel sangue,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- depressione,
- alterazione o aumento dell'interesse sessuale,
- movimenti incontrollabili di bocca, lingua e arti (discinesia tardiva),
- disturbo muscolare che causa movimenti di torsione (distonia),
- irrequietezza alle gambe,
- visione doppia,
- sensibilità oculare alla luce,
- battito cardiaco accelerato,

- abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi, che provoca capogiro, leggera confusione mentale o svenimento,
- singhiozzo.

Gli effetti indesiderati che seguono sono stati segnalati dall'inizio della commercializzazione di aripiprazolo orale ma la frequenza con la quale si sono verificati **non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):**

- bassi livelli di globuli bianchi,
- bassi livelli di piastrine,
- reazione allergica (per es., gonfiore di bocca, lingua, viso e gola, sensazione di prurito, orticaria),
- inizio o peggioramento di uno stato diabetico, chetoacidosi (chetoni nel sangue e nell'urina) o coma,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- basso livello di sodio nel sangue,
- perdita dell'appetito (anoressia),
- perdita di peso,
- aumento di peso,
- pensieri suicidi, tentato suicidio e suicidio,
- sensazione di aggressività,
- agitazione,
- nervosismo,
- combinazione di febbre, rigidità muscolare, respiro accelerato, sudorazione, stato di coscienza ridotto e improvvisi cambi di pressione sanguigna e del ritmo cardiaco, svenimento (sindrome neurolettica maligna),
- crisi convulsive,
- sindrome da serotonina (una reazione che può causare sensazione di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di essere ubriaco, febbre, sudorazione o rigidità muscolare),
- disturbi nel parlare,
- bulbi oculari fissati in un'unica posizione,
- morte improvvisa inspiegabile,
- battito cardiaco irregolare potenzialmente rischioso per la vita,
- attacco di cuore,
- battito cardiaco rallentato,
- coaguli di sangue nelle vene, soprattutto nelle gambe (i sintomi comprendono gonfiore, dolore ed arrossamento della gamba), che, attraverso i vasi sanguigni, possono raggiungere i polmoni causando dolore toracico e difficoltà di respirazione (se nota qualcuno di questi sintomi, chiedi immediatamente consiglio al medico),
- pressione sanguigna alta,
- svenimento,
- inalazione accidentale di cibo con rischio di polmonite (infezione dei polmoni),
- spasmo dei muscoli attorno alla laringe,
- infiammazione del pancreas,
- difficoltà a deglutire,
- diarrea,
- fastidio addominale,
- fastidio allo stomaco,
- insufficienza epatica,
- infiammazione del fegato,
- ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi,
- casi di valori anormali di esami di funzionalità del fegato,

- eruzione cutanea,
- sensibilità cutanea alla luce,
- calvizie,
- sudorazione eccessiva,
- gravi reazioni allergiche come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). La DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e con un'eruzione cutanea sul viso che poi si estende, temperatura elevata, linfonodi ingrossati, aumento dei livelli degli enzimi epatici riscontrato negli esami del sangue e incremento di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia),
- anomala rottura dei muscoli che può causare problemi renali,
- dolore muscolare,
- rigidità,
- perdita involontaria di urina (incontinenza),
- difficoltà a urinare,
- sintomi da astinenza nei neonati in caso di esposizione durante la gravidanza,
- erezione prolungata e/o dolorosa,
- difficoltà nel controllare la temperatura corporea o condizioni di calore eccessivo,
- dolore al torace,
- gonfiore a mani, caviglie o piedi,
- negli esami del sangue: aumento o fluttuazione dei livelli dello zucchero nel sangue, emoglobina glicosilata aumentata,
- incapacità di resistere ad un impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
  - forte impulso a giocare d'azzardo in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari
  - interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio, un aumento della spinta sessuale
  - acquisti eccessivi e incontrollabili
  - alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il proprio appetito)
  - tendenza al vagabondaggio.

Informi il medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.

In pazienti anziani con demenza, durante l'assunzione di aripiprazolo, sono stati riportati più casi fatali. Inoltre, sono stati riportati casi di ictus o "mini" ictus.

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Adolescenti a partire da 13 anni di età hanno avuto effetti indesiderati simili, come frequenza e tipo, a quelli degli adulti, eccetto per sonnolenza, contrazioni muscolari incontrollabili o spasmi, irrequietezza e stanchezza che sono stati molto comuni (più di 1 paziente su 10) e per dolore nella parte superiore dell'addome, bocca secca, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento dell'appetito, contrazione muscolare, movimenti incontrollati degli arti e sensazione di capogiro, soprattutto alzandosi da una posizione sdraiata o seduta, che sono stati comuni (più di 1 paziente su 100).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione [indicato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Aripiprazolo Zentiva**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Aripiprazolo Zentiva**

Il principio attivo è aripiprazolo. Ogni compressa contiene 5 mg/ 10 mg/ 15 mg / 30 mg di aripiprazolo.

Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, sodio croscaramellosio, magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di Aripiprazolo Zentiva e contenuto della confezione**

Le compresse di Aripiprazolo Zentiva da 5 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, non rivestite, con impresso "5" su un lato e piane sull'altro, del diametro di circa 6 mm.

Le compresse di Aripiprazolo Zentiva da 10 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, non rivestite, con impresso "10" su un lato e una linea di incisione sull'altro, del diametro di circa 8 mm.

Le compresse di Aripiprazolo Zentiva da 15 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, non rivestite, con impresso "15" su un lato e piane sull'altro, del diametro di circa 8,8 mm.

Le compresse di Aripiprazolo Zentiva da 30 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, non rivestite, a forma di capsula, con impresso "30" su un lato e una linea di incisione sull'altro, di dimensioni pari a circa 15,5 x 8 mm.

Confezioni: 14, 28, 49, 56, o 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praga 10

Repubblica Ceca



**Produttore**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucarest 032266  
Romania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Aripiprazolo Zentiva 10 mg compresse orodispersibili**  
**Aripiprazolo Zentiva 15 mg compresse orodispersibili**  
**Aripiprazolo Zentiva 30 mg compresse orodispersibili**  
aripiprazolo

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Aripiprazolo Zentiva e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Zentiva
3. Come prendere Aripiprazolo Zentiva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aripiprazolo Zentiva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Aripiprazolo Zentiva e a cosa serve**

Aripiprazolo Zentiva contiene il principio attivo aripiprazolo e appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici.

Si usa per il trattamento di adulti e adolescenti a partire da 15 anni di età che sono affetti da una malattia caratterizzata da sintomi come udire, vedere o percepire cose che non siano presenti, sospettosità, convinzioni erranee, discorsi e comportamenti incoerenti e appiattimento delle emozioni. Le persone che presentano questa condizione possono inoltre sentirsi depresse, in colpa, ansiose o tese.

Aripiprazolo Zentiva si usa per il trattamento di adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età che sono affetti da una condizione caratterizzata da sintomi come sentirsi euforici, avere eccessiva energia, aver bisogno di dormire molto meno rispetto al solito, parlare molto velocemente con "fuga delle idee" e talvolta grave irritabilità. Inoltre, previene questa condizione negli adulti che hanno risposto al trattamento con Aripiprazolo Zentiva compresse orodispersibili.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Aripiprazolo Zentiva**

#### **Non prenda Aripiprazolo Zentiva**

- se è allergico all'aripiprazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Aripiprazolo Zentiva.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati segnalati pensieri e comportamenti suicidi. Informi immediatamente il medico se sta avendo qualsiasi pensiero o sensazione autolesionista.

Prima del trattamento con Aripiprazolo Zentiva, informi il medico se soffre di

- elevati livelli di zucchero nel sangue (caratterizzati da sintomi quali sete eccessiva produzione di grandi quantità di urina, aumento dell'appetito e sensazione di debolezza) o storia familiare di diabete
- crisi convulsive per le quali il medico può decidere di monitorarla più strettamente
- movimenti muscolari involontari, irregolari, soprattutto del viso
- malattie cardiovascolari (malattie del cuore e della circolazione), storia familiare di malattia cardiovascolare, ictus o attacco ischemico transitorio, anomalie della pressione sanguigna
- coaguli di sangue o storia familiare di coaguli di sangue, poiché gli antipsicotici sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue
- esperienza precedente di gioco d'azzardo eccessivo.

Se nota che il suo peso sta aumentando, se sviluppa movimenti insoliti, se avverte sonnolenza che interferisce con le normali attività quotidiane, se ha difficoltà a deglutire o se ha sintomi allergici, informi il medico.

Se lei è un paziente anziano affetto da demenza (perdita di memoria e di altre abilità mentali), lei o chi si prende cura di lei deve informare il medico nel caso in cui lei abbia mai avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA).

Informi il medico immediatamente se sta pensando di volersi fare del male.

Durante il trattamento con aripiprazolo sono stati riportati ideazione e comportamenti suicidi.

Informi immediatamente il medico se soffre di intorpidimento o rigidità muscolare con febbre alta, sudorazione, stato mentale alterato o battito cardiaco molto accelerato o irregolare.

Informi il medico se lei, i suoi familiari o chi si prende cura di lei, notate che lei sta sviluppando uno stimolo o desiderio di comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che possono danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio sessuale insolitamente elevato o preoccupazione dovuta all'aumento di pensieri o di sensazioni sessuali. Il medico può ritenere necessario aggiustare la dose o interrompere la sua terapia.

Aripiprazolo può causare sonnolenza, abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi, vertigini e modificazioni della capacità di muoversi e stare in equilibrio, che possono provocare cadute. Fare attenzione, soprattutto se si è anziani o in qualche modo debilitati.

### **Bambini e adolescenti**

Non usare questo medicinale in bambini e adolescenti d'età inferiore a 13 anni. Non è noto se sia sicuro ed efficace in questi pazienti.

### **Altri medicinali e Aripiprazolo Zentiva**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali che abbassano la pressione sanguigna: Aripiprazolo Zentiva può aumentare l'effetto dei medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna. Informi il medico se prende un medicinale per controllare la pressione sanguigna.

Prendere Aripiprazolo Zentiva con alcuni medicinali può significare che il medico necessiterà di cambiare la dose di Aripiprazolo Zentiva o degli altri medicinali. È particolarmente importante informare il medico dei seguenti medicinali:

- medicinali per correggere il ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, amiodarone, flecainide)
- antidepressivi o rimedi erboristici usati per trattare la depressione e l'ansia (ad esempio fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, erba di San Giovanni)
- medicinali antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo)
- alcuni medicinali per trattare l'infezione da HIV (ad esempio efavirenz, nevirapina, gli inibitori della proteasi come indinavir e ritonavir)
- aaticconvulsivanti usati per trattare l'epilessia (ad esempio carbamazepina, fenitoina, fenobarbital)
- alcuni antibiotici utilizzati per trattare la tubercolosi (rifabutina, rifampicina).

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati o ridurre l'effetto di Aripiprazolo Zentiva, consulti il medico se manifesta qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme a Aripiprazolo Zentiva.

I medicinali che aumentano il livello di serotonina sono tipicamente usati in condizioni come depressione, disturbo ansioso generalizzato, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore:

- triptani, tramadolo e triptofano usati per condizioni come depressione, disturbo ansioso generalizzato, disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e fobia sociale, nonché emicrania e dolore
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (ad esempio paroxetina e fluoxetina) usati per depressione, DOC, panico e ansia
- altri antidepressivi (ad esempio venlafaxina e triptofano), usati nella depressione maggiore
- triciclici (ad esempio clomipramina e amitriptilina) usati per la malattia depressiva
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) usata come rimedio erboristico per la depressione lieve
- antidolorifici (ad esempio tramadolo e petidina) usati per alleviare il dolore
- triptani (ad esempio sumatriptan e zolmitriptan) usati per il trattamento dell'emicrania.

Questi medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati, consulti il medico se manifesta qualsiasi sintomo insolito mentre sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali insieme ad Aripiprazolo Zentiva.

### **Aripiprazolo Zentiva con cibi, bevande e alcol**

Questo medicinale può essere assunto indipendentemente dal cibo.

L'alcol deve essere evitato.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

I seguenti sintomi si possono manifestare nei neonati, di madri che hanno usato Aripiprazolo Zentiva nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori, e difficoltà di alimentazione. Se il bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

Se sta prendendo Aripiprazolo Zentiva, il medico discuterà con lei se deve allattare, considerando il beneficio dalla terapia per lei e il beneficio dell'allattamento per il bambino. Una scelta esclude l'altra. Se sta prendendo questo medicinale, discuta con il medico il modo migliore per nutrire il bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiro e disturbi alla vista (vedere paragrafo 4). Di ciò va tenuto conto nei casi in cui sia necessaria la piena vigilanza, per esempio durante

la guida di un veicolo o l'utilizzo di macchinari.

#### **Aripiprazolo Zentiva contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

#### **Aripiprazolo Zentiva contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere Aripiprazolo Zentiva**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per gli adulti è di 15 mg una volta al giorno. Tuttavia il medico può prescrivere una dose più bassa o più alta fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Questo medicinale può essere iniziato a basse dosi utilizzando la soluzione orale (liquida). La dose può essere aumentata gradualmente fino alla dose raccomandata per gli adolescenti di 10 mg una volta al giorno. Tuttavia, il medico può prescrivere un dosaggio più basso o più alto fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Aripiprazolo Zentiva sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

**Cerchi di prendere Aripiprazolo Zentiva ogni giorno alla stessa ora.** Non importa se l'assume con o senza cibo.

Non apra il blister fino a quando non è pronto per la somministrazione. Per prendere la singola compressa, aprire la confezione e togliere l'alluminio dal blister per scoprire la compressa. Non spingere la compressa attraverso l'alluminio perché questo potrebbe danneggiarla. Immediatamente dopo l'apertura del blister, con le mani asciutte, rimuovere la compressa orodispersibile e porla intera sulla lingua. La disgregazione della compressa avviene rapidamente nella saliva. La compressa orodispersibile può essere assunta con o senza liquidi. In alternativa, disperdere la compressa in acqua e bere la sospensione ottenuta.

**Anche se si sente meglio,** non modifichi o sospenda la dose giornaliera di Aripiprazolo Zentiva senza aver prima consultato il medico.

Aripiprazolo Zentiva 10 mg, 30 mg compresse orodispersibili: La linea d'incisione non è concepita per dividere la compressa.

#### **Se prende più Aripiprazolo Zentiva di quanto deve**

Se si dovesse render conto di aver preso più Aripiprazolo Zentiva di quanto le abbia raccomandato il medico (o se qualcun altro avesse preso Aripiprazolo Zentiva), contatti il medico immediatamente. Se non potesse raggiungere il medico, vada all'ospedale più vicino e porti con sé la confezione.

I pazienti che hanno preso troppo aripiprazolo hanno avuto i seguenti sintomi:

- battito cardiaco accelerato, agitazione/aggressività, problemi nel linguaggio.
- movimenti inusuali (specialmente del viso o della lingua) e livello ridotto di coscienza.

Altri sintomi possono includere:

- stato confusionale acuto, crisi convulsive (epilessia), coma, una combinazione di febbre, respiro accelerato, sudorazione.
- rigidità muscolare e assopimento o sonnolenza, respiro rallentato, sensazione di soffocamento, pressione sanguigna alta o bassa, alterazioni del ritmo cardiaco.

Contatti immediatamente il medico o l'ospedale se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Se dimentica di prendere Aripiprazolo Zentiva**

Se dovesse dimenticare una dose, la prenda appena se ne ricorda ma non ne prenda due nello stesso giorno.

#### **Se interrompe il trattamento con Aripiprazolo Zentiva**

Non interrompa il trattamento solo perché si sente meglio. È importante continuare a prendere Aripiprazolo Zentiva compresse orodispersibili per l'intero periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino ad 1 persona su 10):**

- diabete mellito,
- difficoltà a dormire,
- sentirsi ansiosi,
- sentirsi irrequieti e incapaci di stare fermi, difficoltà a rimanere seduti,
- acatisia (una spiacevole sensazione di irrequietezza interna e un bisogno irresistibile di muoversi continuamente),
- contrazioni muscolari incontrollabili, spasmi o contorsioni, ,
- tremori,
- mal di testa,
- stanchezza,
- sonnolenza,
- leggera confusione mentale,
- tremolio e visione annebbiata,
- ridotto numero di defecazioni o difficoltà a defecare,
- indigestione,
- sensazione di star male,
- aumentata produzione di saliva rispetto al solito,
- vomito,
- sensazione di stanchezza.

##### **Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino ad 1 persona su 100):**

- aumento o decremento dei livelli dell'ormone prolattina nel sangue,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- depressione,
- alterazione o aumento dell'interesse sessuale,
- movimenti incontrollabili di bocca, lingua e arti (discinesia tardiva),

- disturbo muscolare che causa movimenti di torsione (distonia),
- irrequietezza alle gambe,
- visione doppia,
- sensibilità oculare alla luce
- battito cardiaco accelerato,
- abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi, che provoca capogiro, leggera confusione mentale o svenimento,
- singhiozzo.

Gli effetti indesiderati che seguono sono stati segnalati dall'inizio della commercializzazione di aripiprazolo orale ma la frequenza con la quale si sono verificati **non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**:

- bassi livelli di globuli bianchi,
- bassi livelli di piastrine,
- reazione allergica (per es. gonfiore di bocca, lingua, viso e gola, sensazione di prurito, orticaria),
- inizio o peggioramento di uno stato diabetico, chetoacidosi (chetoni nel sangue e nell'urina) o coma,
- alti livelli di zucchero nel sangue,
- basso livello di sodio nel sangue,
- perdita dell'appetito (anoressia),
- perdita di peso,
- aumento di peso,
- pensieri suicidi, tentato suicidio e suicidio,
- sensazione di aggressività,
- agitazione,
- nervosismo,
- combinazione di febbre, rigidità muscolare, respiro accelerato, sudorazione, stato di coscienza ridotto e improvvisi cambi di pressione sanguigna e del ritmo cardiaco, svenimento (sindrome neurolettica maligna),
- crisi convulsive,
- sindrome da serotonina (una reazione che può causare sensazione di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di essere ubriaco, febbre, sudorazione o rigidità muscolare),
- disturbi nel parlare,
- bulbi oculari fissati in un'unica posizione,
- morte improvvisa inspiegabile,
- battito cardiaco irregolare potenzialmente pericoloso per la vita,
- attacco di cuore,
- battito cardiaco rallentato,
- coaguli di sangue nelle vene, soprattutto nelle gambe (i sintomi comprendono gonfiore, dolore ed arrossamento della gamba), che, attraverso i vasi sanguigni, possono raggiungere i polmoni causando dolore toracico e difficoltà di respirazione (se nota qualcuno di questi sintomi, chiedi immediatamente consiglio al medico),
- pressione sanguigna alta,
- svenimento,
- inalazione accidentale di cibo con rischio di polmonite (infezione dei polmoni),
- spasmo dei muscoli attorno alla laringe,
- infiammazione del pancreas,
- difficoltà a deglutire,
- diarrea,
- fastidio addominale,
- fastidio allo stomaco,
- insufficienza epatica,
- infiammazione del fegato,



- ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi,
- casi di valori anormali di esami di funzionalità del fegato,
- eruzione cutanea,
- sensibilità cutanea alla luce,
- calvizie,
- sudorazione eccessiva,
- gravi reazioni allergiche come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). La DRESS si manifesta inizialmente con sintomi simil-influenzali e con un'eruzione cutanea sul viso che poi si estende, temperatura elevata, linfonodi ingrossati, aumento dei livelli degli enzimi epatici riscontrato negli esami del sangue e incremento di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia),
- anomala rottura dei muscoli che può causare problemi renali,
- dolore muscolare,
- rigidità,
- perdita involontaria di urina (incontinenza),
- difficoltà a urinare,
- sintomi da astinenza nei neonati in caso di esposizione durante la gravidanza,
- erezione prolungata e/o dolorosa,
- difficoltà nel controllare la temperatura corporea o condizioni di calore eccessivo,
- dolore al torace,
- gonfiore a mani, caviglie o piedi,
- negli esami del sangue: aumento o fluttuazione dei livelli dello zucchero nel sangue, emoglobina glicosilata aumentata,
- incapacità di resistere ad un impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere un'azione che può essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
  - forte impulso a giocare d'azzardo nonostante gravi conseguenze personali o familiari
  - interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento della spinta sessuale
  - acquisti eccessivi e incontrollabili
  - alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il proprio appetito)
  - tendenza ad allontanarsi.

Informi il medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.

In pazienti anziani con demenza, durante l'assunzione di aripiprazolo, sono stati riportati più casi fatali. Inoltre, sono stati riportati casi di ictus o "mini" ictus.

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Adolescenti a partire da 13 anni di età hanno avuto effetti indesiderati simili, come frequenza e tipo, a quelli degli adulti, eccetto per sonnolenza, contrazioni muscolari incontrollabili o spasmi, irrequietezza e stanchezza che sono stati molto comuni (più di 1n paziente su 10) e per dolore nella parte superiore dell'addome, bocca secca, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento dell'appetito, contrazione muscolare, movimenti incontrollati degli arti e sensazione di capogiro, soprattutto alzandosi da una posizione sdraiata o seduta, che sono stati comuni (più di 1 paziente su 100).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione tramite [indicato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Aripiprazolo Zentiva**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Aripiprazolo Zentiva**

Il principio attivo è aripiprazolo. Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg/15 mg/30 mg di aripiprazolo.

Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone, idrossipropilcellulosa, silice colloidale anidra, sodio croscarmellosio, potassio acesulfame, aroma di mango, magnesio stearato.

### **Descrizione dell'aspetto di Aripiprazolo Zentiva e contenuto della confezione**

Le compresse orodispersibili di Aripiprazolo Zentiva da 10 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impresso "10" su un lato e una linea d'incisione sull'altro, del diametro di circa 7 mm.

Le compresse orodispersibili di Aripiprazolo Zentiva da 15 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, piatte con bordi smussati, con impresso "15" su un lato e piano sull'altro, del diametro di circa 8 mm.

Le compresse orodispersibili di Aripiprazolo Zentiva da 30 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impresso "30" su un lato e una linea d'incisione sull'altro, del diametro di circa 10,2 mm.

Confezioni: 14, 28 o 49 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
Repubblica Ceca

### **Produttore**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.

Bucarest 032266  
Romania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.